

⑨2

Deutsche Kl.: 120, 25

⑩

⑪

⑫

⑬

Offenlegungsschrift 2052 256

Aktenzeichen: P 20 52 256.9

Anmeldetag: 24. Oktober 1970

Offenlegungstag: 6. Mai 1971

Ausstellungsriorität: —

⑯ Unionspriorität

⑰ Datum: 28. Oktober 1969 2. September 1970

⑲ Land: V. St. v. Amerika

⑳ Aktenzeichen: 874084 69150

㉑ Bezeichnung: Adamantylharnstoffe und Verfahren zu ihrer Herstellung

㉒ Zusatz zu: —

㉓ Ausscheidung aus: —

㉔ Anmelder: Cilag Chemie AG, Schaffhausen (Schweiz)

㉕ Vertreter: Eggert, H.-G., Dipl.-Chem. Dr., Patentanwalt, 5000 Köln-Lindenthal

㉖ Als Erfinder benannt: Richter, Carl; Pluss, Kurt; Feth, Georg; Schaffhausen (Schweiz)

Benachrichtigung gemäß Art. 7 § 1 Abs. 2 Nr. 1 d. Ges. v. 4. 9. 1967 (BGBl. I S. 960): —

PATENTANWALT DR. HANS-GUNTHER EGGERT, DIPLOMCHEMIKER
5 KÖLN-LINDENTHAL PETER-KINTGEN-STRASSE 2

2052256

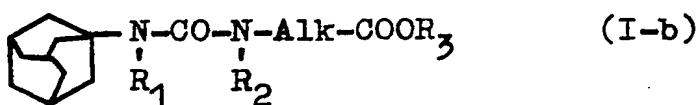
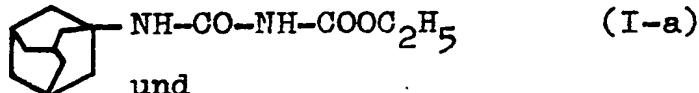
Köln, den 12.10.1970
Eg/Ax/Hz

Cilag-Chemie AG, 209 Hochstraße, Schaffhausen (Schweiz)

Adamantylharnstoffe und Verfahren zu ihrer Herstellung

Die Erfindung betrifft eine neue Klasse von N-(1-Adamantyl)-harnstoffen, insbesondere solche N-(1-Adamantyl)-harnstoffe, in denen eine Äthoxycarbonylgruppe, eine Carboxyalkylgruppe oder eine veresterte Carboxyalkylgruppe an den N'-Stickstoff der Harnstoffkomponente gebunden ist.
Diese N-(1-Adamantyl)-harnstoffe haben eine starke Antiviruseffektion und können allein oder in Kombination mit anderen therapeutisch wirksamen Mitteln verwendet werden. Sie sind demgemäß wertvolle Beiträge zu dem Gebiet der Virusbekämpfung.

Die neuen N-(1-Adamantyl)-harnstoffe gemäß der Erfindung können strukturell durch die folgenden Formeln dargestellt werden:



Hierin stehen R₁ und R₂ jeweils für ein Wasserstoffatom oder einen geradkettigen oder verzweigten gesättigten Alkylrest mit 1 bis 12 C-Atomen, vorzugsweise mit 1 bis 8

C-Atomen, insbesondere für einen Methylrest oder Äthylrest; Alk ist ein geradkettiger oder verzweigter gesättigter Alkylenrest mit 1 bis 10 C-Atomen, und R₃ steht für ein Wasserstoffatom, einen geradkettigen oder verzweigten gesättigten Alkylrest mit 1 bis 12 C-Atomen, einen Di-(niedrigalkyl)-amino-niedrigalkylrest, Benzylrest, 4-(N-Methyl)-piperidylrest oder einen Alkoxyalkylrest der Formel -R'-(O-R")_n-O-R''', in der R', R" und R''' jeweils für einen Methylrest oder Äthylrest stehen und n eine ganze Zahl von 0 bis 3 ist, wobei vorzugsweise die beiden Reste R' und R" Äthylreste sind, R''' ein Methylrest und n eine Zahl von 1 bis 3 ist mit der Maßgabe, daß in Fällen, in denen einer der Reste R₁ und R₂ ein Alkylrest mit mehr als 5 C-Atomen ist, der andere für ein Wasserstoffatom oder einen niederen Alkylrest, vorzugsweise einen Methyl- oder Äthylrest steht, Alk ein Methylenrest und R₃ ein niederer Alkylrest, vorzugsweise ein Äthylrest ist. In den Rahmen der Erfindung fallen ferner die therapeutisch aktiven Säureadditionssalze solcher Derivate der Formel (I-b), die ein basisches Stickstoffatom enthalten, wie es der Fall ist, wenn R₃ ein Di-(niedrigalkyl)-amino-niedrigalkylrest ist.

"Niedere Alkylreste" im Sinne der Beschreibung sind geradkettige oder verzweigte gesättigte Kohlenwasserstoffreste mit 1 bis etwa 5 C-Atomen, z.B. Methylreste, Äthylreste, Propylreste, Isopropylreste, Butylreste und Pentylreste.

Die Verbindung der Formel (I-a) kann auf die nachstehend in Beispiel 24 beschriebene Weise hergestellt werden. Die Verbindungen der Formel (I-b) können nach einem der folgenden Syntheseverfahren hergestellt werden.

Verfahren A: 1-Adamantyl-isocyanat (chemische Berichte 95, 2303) wird in einem geeigneten Lösungsmittel wie Dioxan mit einem entsprechend primären oder sekundär n Amin der Formel HNR₂-Alk-COOR₃, in der R₂, Alk und R₃ die oben genannten Bedeutungen haben, umgesetzt. Das eingesetzte

Amin kann in Form eines Säureadditionssalzes, z.B. als Hydrohalogenid, verwendet werden. In diesem Fall wird eine Alkaliverbindung wie Natriumhydroxyd verwendet, um das freie Amin freizumachen. Nach dieser Methode können natürlich nur solche Verbindungen der Formel (I-b) hergestellt werden, in denen R₁ ein Wasserstoffatom ist.

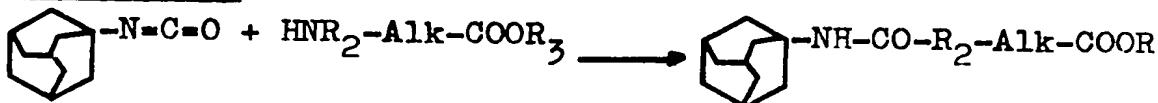
Verfahren B: Ein entsprechendes N-(1-Adamantyl)-N-R₁-amin wird mit einem Isocyanat der Formel O=C=N-Alk-COOR₃, in der R₁, Alk und R₃ die oben genannten Bedeutungen haben, wobei jedoch R₃ kein Wasserstoffatom ist, umgesetzt. Die Reaktion wird in einem wasserfreien organischen Lösungsmittel wie Dioxan oder Cyclohexan oder in einem aromatischen Kohlenwasserstoff wie Toluol durchgeführt. Nach dieser Methode können nur solche Verbindungen der Formel (I-b) hergestellt werden, in denen R₂ ein Wasserstoffatom ist.

Verfahren C: Ein entsprechendes N-(1-Adamantyl)-N-R₁-carbamylchlorid wird mit einem entsprechenden Aminosäureester der Formel HNR₂-Alk-COOR₃, in der R₁, R₂, Alk und R₃ die oben genannten Bedeutungen haben, wobei jedoch R₃ kein Wasserstoffatom ist, umgesetzt. Auch hier können die im Zusammenhang mit dem Verfahren B genannten wasserfreien Lösungsmittel verwendet werden.

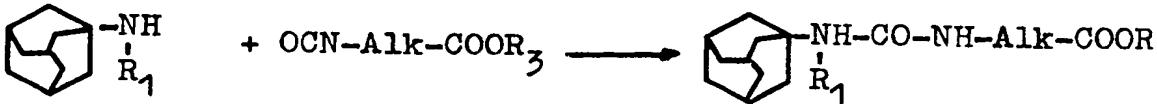
Verfahren D: Ein entsprechendes N-(1-Adamantyl)-N-R₁-amin wird mit einem entsprechenden Carbamylchlorid der Formel ClOC-NR₂-Alk-COOR₃, in der R₁, R₂, Alk und R₃ die oben genannten Bedeutungen haben, wobei jedoch R₃ kein Wasserstoffatom ist, in einem der oben genannten wasserfreien Lösungsmittel umgesetzt.

Die vorstehend beschriebenen Verfahren können schematisch wie folgt dargestellt werden:

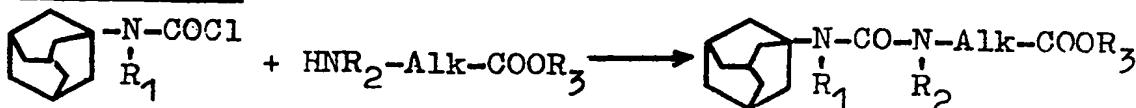
Verfahren A



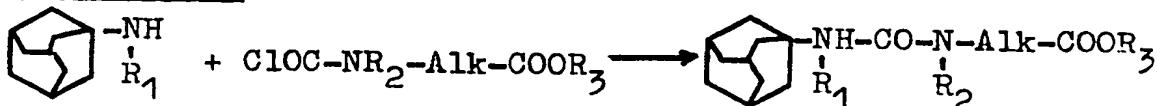
Verfahren B



Verfahren C



Verfahren D



Die Säuren der Formel (I-b), d.h. die Säuren, in denen R_3 ein Wasserstoffatom ist, und die nach den vorstehend beschriebenen Verfahren hergestellt werden, können durch Veresterung mit einem geeigneten Alkohol $R_3\text{-OH}$ nach üblichen Verfahren in die Ester der Formel (I-b) umgewandelt werden. Ebenso können die Ester der Formel (I-b), d.h. die Ester, in denen R_3 kein Wasserstoffatom ist, durch übliche Hydrolyse in die entsprechenden freien Säuren umgewandelt werden.

Verbindungen der Formel (I-b), die ein basisches Stickstoffatom enthalten, z.B. die Ester, in denen R_3 ein Di(niedrigalkyl)-amino-niedrigalkylrest ist, können durch Umsetzung mit einer entsprechenden Säure in therapeutisch aktive Säureadditionssalze umgewandelt werden. Geeignet sind anorganische Säuren, z.B. Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure und Salpetersäure, und organische Säuren, z.B. Essigsäure, Propionsäure, Glykolsäure, Milchsäure, Oxalsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Apfelsäure, Weinsäure, Citronensäure, Benzoesäure, Zimtsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure,

p-Toluolsulfonsäure und Salicylsäure. Umgekehrt können diese Säureadditionssalze in üblicher Weise in die entsprechenden freien Basen umgewandelt werden, z.B. durch Umsetzung mit einer geeigneten Alkaliverbindung wie Sodium- oder Kaliumhydroxyd.

Die Verbindungen der Formeln (I-a) und (I-b) haben wertvolle Antiviruseigenschaften, die in vitro gegen Viren wie Parainfluenza-Virus, Vakzine-Virus, Influenza-Virus A₂ und Herpes-Virus nach der Hemmhofmethode, die von E.C.Herrmann jun. und Mitarbeitern in Proc.Soc.Exper. Biol. & Med., 103-104, 625 (1960) beschrieben wird, nachgewiesen wurden. Bei dieser Methode werden Einfachschichten von Gewebezellen in geeigneten Schalen kultiviert, mit dem Virus infiziert und mit Agar abgedeckt. Filterpapierscheiben (etwa 10 mm Durchmesser), die mit der zu testenden Verbindung imprägniert sind, werden auf die gehärtete Agaroberfläche des Zellen-Virus-Kulturmediums gelegt. Nach geeigneter Bebrütung erzeugt der Virus Krankheiten im Medium außer in dem Bereich um eine Scheibe, die ein Antivirusmittel enthält. Die Größe der krankheitsfreien Zone ("Hemmhof") ist proportional der Konzentration des in der Filterpapierscheibe vorhandenen Antivirusmittels. Bei Anwendung dieser Methode wurde festgestellt, daß die Verbindungen gemäß der Erfindung einen Hemmhof von wenigstens 10 mm Durchmesser bei einer Konzentration von 200 µg unter Verwendung der folgenden Zellkulturen bilden: Kükenfibroblasten für den Influenza-Virus A₂ und den Vakzine-Virus, ein Stamm von Affennierenzellen für den Parainfluenza-Virus und He La-Zellen für den Herpes-Virus. Die Verbindungen in der folgenden Tabelle stellen nur Beispiele für die wertvolle Antiviruswirkung aller Verbindungen dar, die unter die Formeln (I-a) und (I-b) fallen.

Verbindung (Ad-1-Adamantyl)	μg	Virus*	Hemmhof mm Ø
Ad-N(n-C ₃ H ₇)-CO-NH-CH ₂ -COOC ₂ H ₅	200	B	32
Ad-N(iso-C ₃ H ₇)-CO-NH-CH ₂ -COOC ₂ H ₅	200	B	18
Ad-N(n-C ₄ H ₉)-CO-NH-CH ₂ -COOC ₂ H ₅	200	B	23
Ad-NH-CO-N(n-C ₃ H ₇)-CH ₂ -COOC ₂ H ₅	200	B	50
Ad-NH-CO-N(iso-C ₃ H ₇)-CH ₂ -COOC ₂ H ₅	200	B	43
Ad-NH-CO-N(sek.-C ₄ H ₉)-CH ₂ -COOH	200	B	30
Ad-NH-CO-N(sek.-C ₄ H ₉)-CH ₂ -COOC ₂ H ₅	200	B	40
Ad-NH-CO-N(sek.-C ₄ H ₉)-CH ₂ -COOH	200	B	30
Ad-NH-CO-N(n-C ₄ H ₉)-CH ₂ -COOC ₂ H ₅	200	B	40
Ad-NH-CO-N(n-C ₄ H ₉)-CH ₂ -COOH	200	B	30
Ad-NH-CO-N(n-C ₈ H ₁₇)-CH ₂ -COOC ₂ H ₅	200	B	17
Ad-N(C ₂ H ₅)-CO-N(n-C ₃ H ₇)-CH ₂ -COOC ₂ H ₅	200	B	35
Ad-N(n-C ₈ H ₁₇)-CO-N(CH ₃)-CH ₂ -COOC ₂ H ₅	200	B	26
Ad-NH-CO-N(CH ₃)-CH ₂ -COOC ₂ H ₅	200	A	35
Ad-N(CH ₃)-CO-CH-CH ₂ -COOC ₂ H ₅	200	A	22
Ad-NH-CO-N(CH ₃)-CH ₂ -COOC ₂ H ₅	100	B	40
Ad-NH-CO-NH-CH ₂ -COOC ₂ H ₅	200	B	30
Ad-NH-CO-NH-CH ₂ -COOC ₁₂ H ₂₅	200	B	20
Ad-NH-CO-NH-CH ₂ -COO-(CH ₂ CH ₂ O) ₄ -CH ₃	200	B	25
Ad-NH-CO-NH-CH ₂ -COOCH ₂ - 	200	B	15
Ad-N(CH ₃)-CO-NH-CH ₂ -COOC ₂ H ₅	200	B	35
Ad-NH-CO-NH-CH ₂ -COOCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	200	B	25
Ad-NH-CO-NH-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -COOC ₂ H ₅	200	B	15
Ad-N(CH ₃)-CO-N(CH ₃)-CH ₂ -COOC ₂ H ₅	200	B	35
Ad-NH-CO-NH-CH ₂ -COOH	200	C	35
Ad-NH-CO-NH-CH ₂ -COOC ₂ H ₅	200	C	12
Ad-NH-CO-NH-CH ₂ -COO-(CH ₂ CH ₂ O) ₄ -CH ₃	200	C	20
Ad-NH-CO-N(CH ₃)-CH ₂ -COOC ₂ H ₅	200	C	35
Ad-NH-CO-NH-CH ₂ -COOCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	200	C	30
Ad-NH-CO-N(CH ₃)-CH ₂ -COOC ₂ H ₅	200	D	24
Ad-N(CH ₃)-CO-NH-CH ₂ -COOC ₂ H ₅	200	D	25
Ad-N(CH ₃)-CO-N(CH ₃)-CH ₂ -COOC ₂ H ₅	200	D	40
Ad-NH-CO-NH-COOCH ₂ H ₅	200	D	20

A = Parainfluenzavirus

C = Influenzavirus A₂

B = Vakzin-Virus

D = Herpes-Virus

Die folgenden Beispiele veranschaulichen die oben beschriebenen Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formeln (I-a) und (I-b).

Beispiel 1

Eine auf 30°C erhitzte Lösung von 60 g (0,339 Mol) 1-Adamantylisocyanat in 240 ml Dioxan wird tropfenweise unter Röhren innerhalb von 30 Minuten zu einer auf 80°C erhitzten Lösung von 38,4 g (0,513 Mol) Aminoessigsäure in 150 ml Dioxan und 150 ml Wasser gegeben. Das Gemisch wird 3 Stunden bei 75 bis 80°C gerührt. Nach der Abkühlung werden 1200 ml Wasser zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird dann 1 Stunde bei Raumtemperatur stehengelassen. Die Fällung wird abgenutscht und die Kristallmasse mit Wasser gewaschen. Zur Reinigung wird das rohe Produkt in 700 ml Wasser und 135 ml 2n-Natriumhydroxydlösung gelöst und mit Aktivkohle filtriert. Das Filtrat wird auf pH 1 angesäuert. Die gebildete Fällung wird abgenutscht, mit Wasser gewaschen und unter verminderter Druck bei 60°C getrocknet. Das Produkt wird in 200 ml siedendem Äthanol gelöst, mit Aktivkohle filtriert und erneut durch Zusatz von 200 ml ausgefällt. Die Fällung wird 5 Stunden stehengelassen, dann abgenutscht und bei 60°C unter verminderter Druck getrocknet. Hierbei werden 48,2 g N-(1-Adamantyl)-N'-(carboxymethyl)-harnstoff mit einem Zersetzungspunkt von 176 bis 178°C erhalten.

Beispiel 2

17,1 g (0,085 Mol) 11-Amino-undecansäure werden in 500 ml Wasser und 90 ml 1n-Natriumhydroxyd verrieben, worauf 10 g (0,0565 Mol) 1-Adamantyl-isocyanat zugesetzt werden. Das Gemisch wird 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann filtriert. Das klare Filtrat wird mit etwa 52 ml 2n-Salzsäure auf pH 3 eingestellt. Die weiße Fällung wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und bei 60°C unter verminderter Druck getrocknet. Nach Umkristallisation aus 60 ml Äthylalkohol werden 17,4 g N-(1-Adamantyl)-N'-[10-carboxydecyl(-1)]-harnstoff mit einem Zersetzungspunkt

von 135 bis 137°C erhalten.

Beispiel 3

Auf die in Beispiel 1 und 2 beschriebene Weise, jedoch unter Verwendung einer äquivalenten Menge einer entsprechenden Aminosäure als Ausgangsmaterial werden die folgenden Produkte erhalten:

<u>Aminosäure</u>	<u>Produkt</u>
Sarcosin (N-Me-glycin)	N-(1-Adamantyl)-N'-(carboxymethyl)-N'-methylharnstoff Zersetzungspunkt 161-164°C
β-Aminopropionsäure	N-(1-Adamantyl)-N'-(carboxyäthyl)-harnstoff Schmelzpunkt 166°C
6-Aminohexansäure	N-(1-Adamantyl)-N'-(⁵ -carboxypentyl(-1) ⁷ -harnstoff Schmelzpunkt 149-150°C

Beispiel 4

Eine Lösung von 100 g (0,564 Mol) 1-Adamantyl-isocyanat in 630 ml Dioxan wird tropfenweise unter Rühren innerhalb von 40 Minuten zu einer Lösung von 62,7 g (0,607 Mol) Glycinäthylester in 316 ml Dioxan gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 3 Stunden gerührt und dann 24 Stunden stehen gelassen. Die erhaltene weiße Kristallmasse wird abge nutsche t, mit Dioxan gewaschen und unter verminderter Druck getrocknet. Nach Umkristallisation aus 230 ml Dioxan werden etwa 129 g N-(1-Adamantyl)-N'-(carbäthoxy-methyl)-harnstoff vom Schmelzpunkt 154 bis 156°C erhalten. Das Hydrochlorid des Glycinäthylesters kann ebenfalls beim vorstehend beschriebenen Verfahren verwendet werden. In diesem Fall ist es vorteilhaft, die Reaktion in Pyridin oder in einem Gemisch von Dioxan und Natriumhydroxydlösung durchzuführen.

Beispiel 5

Ein Lösung von 0,95 g (0,0238 Mol) Natriumhydroxyd in 3 ml Wasser wird unter Rühren zu einer Lösung von 6 g (0,0239 Mol) Aminoessigsäur decylesterhydrochlorid in 25 ml Dioxan gegeben. Diesem Gemisch wird innerhalb von

30 Minuten eine Lösung von 2,85 g (0,016 Mol) 1-Adamantyl-isocyanat in 30 ml Dioxan zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird 3 Stunden gerührt, worauf die klare Lösung vom ausgefällten Natriumchlorid abgegossen wird. Die Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter verminderem Druck bei einer Badtemperatur von 50°C abdestilliert. Das erhaltene gelbe Öl kristallisiert nach einigen Stunden. Nach Umkristallisation aus 20 ml und 17 ml Ligroin bei 30 bis 45°C werden etwa 4 g N-(1-Adamantyl)-N'-(carbodecyloxymethyl)-harnstoff vom Schmelzpunkt 58 bis 61°C erhalten.

Beispiel 6

Eine Lösung von 0,95 g (0,0238 Mol) Natriumhydroxyd in 3 ml Wasser wird bei Raumtemperatur unter Rühren zu einer Suspension von 4 g (0,0239 Mol) α-Aminobuttersäureäthylesterhydrochlorid in 25 ml Dioxan gegeben. Diesem Gemisch wird innerhalb von 20 Minuten eine Lösung von 2,85 g (0,016 Mol) 1-Adamantyl-isocyanat in 30 ml Dioxan zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird 1 weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt und dann mit 100 ml Wasser versetzt. Die gebildete Kristallmasse wird abgenutscht, mit Wasser gewaschen und bei 50°C unter verminderem Druck getrocknet. Nach Umkristallisation aus 17 ml Dioxan werden 3,6 g N-(1-Adamantyl)-N'-(γ -carbäthoxy-propyl(-1) γ -harnstoff vom Schmelzpunkt 185 bis 187°C erhalten.

Beispiel 7

1,5 g N-(1-Adamantyl)-N'-(γ -carbäthoxy-propyl(-1) γ -harnstoff werden in einem Gemisch von 20 ml Äthylalkohol, 5 ml 2n-Natriumhydroxydlösung und 10 ml Wasser gelöst. Die Lösung wird 2 Tage bei Raumtemperatur stehengelassen und dann mit 50 ml Wasser verdünnt und mit 2n-Salzsäure auf pH 4 eingestellt. Die Fällung wird abgenutscht, mit Wasser gewaschen und unter verminderem Druck getrocknet, wobei 1,1 g N-(1-Adamantyl)-N'-(γ -carboxy-propyl(-1) γ -harnstoff mit einem Zersetzungspunkt von 161 bis 164°C erhalten werden. Dies s Substanz kristallisiert mit 1 Mol Kristallwasser. 109819 / 2069

Beispiel 8

Zu einer Lösung von 5,21 g (0,03 Mol) 1-Adamantyl-isocyanat in 24 ml Dioxan wird innerhalb von 40 Minuten bei 20 bis 30°C eine Lösung von 3,93 g (0,03 Mol) Äthylaminoessigsäureäthylester (hergestellt gemäß Annalen der Chemie 453, 205) in 46 ml Dioxan gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 10 Stunden bei Raumtemperatur stehengelassen, worauf das Lösungsmittel unter verminderterem Druck bei einer Badtemperatur von 40°C abdestilliert wird. Das erhaltene gelbe Öl kristallisiert vollständig nach 3 Tagen. Die Kristallmasse wird mit 5 ml Ligroin 40–60°C verrieben, abgenutscht und mit einer geringen Ligroinmenge (40–60°C) gewaschen. Der Kristallkuchen wird in 60 ml siedendem Ligroin 40–60°C gelöst, mit Aktivkohle filtriert und auf 0°C gekühlt. Die Kristallmasse wird abgenutscht und unter verminderterem Druck getrocknet, wobei 5,5 g N-(1-Adamantyl)-N'-äthyl-N'-(carbäthoxymethyl)-harnstoff vom Schmelzpunkt 71 bis 72,5°C erhalten werden. Die durch Verseifung gebildete entsprechende freie Säure hat einen Zersetzungspunkt von 154°C.

Beispiel 9

Auf die in den Beispielen 5 und 6 beschriebene Weise, jedoch unter Verwendung einer äquivalenten Menge Glycine-methylesterhydrochlorid und Glycinoctylesterhydrochlorid als Ausgangsmaterial werden die folgenden Produkte erhalten:

N-(1-Adamantyl)-N'-(garbomethoxymethyl)-harnstoff,
Schmelzpunkt 196–198°C,

N-(1-Adamantyl)-N'-(carbooctyloxymethyl)-harnstoff,
Schmelzpunkt 70–72°C.

Beispiel 10

Auf die in Beispiel 8 beschriebene Weise, jedoch unter Verwendung einer äquivalenten Menge des entsprechenden Aminosäureesters werden die nachstehend genannten Produkte erhalten. Die freien Säuren werden in den angegebenen Fällen durch übliche Verseifung der entsprechenden Ester beispielsweise auf die in Beispiel 7 beschrieben Weise erhalten.

<u>Aminosäureester</u>	<u>Produkt</u>
Glycinbutylester	N-(1-Adamantyl)-N'-(carbobutoxy-methyl)-harnstoff, Schmelzpunkt 130,5-131,5°C
Alaninäthylester	N-(1-Adamantyl)-N'-(1-carbäthoxy-äthyl(-1)-harnstoff, Schmelzpunkt 155-157°C, Zersetzungspunkt der Säure 173-176°C
β-Aminopropionsäure-äthylester	N-(1-Adamantyl)-N'-(carbäthoxy-äthyl)-harnstoff, Schmelzpunkt 121-122°C
β-Methylaminopropionsäure-äthylester	N-(1-Adamantyl)-N'-(carbäthoxy-äthyl)-N'-methylharnstoff, Schmelzpunkt 46-47°C, Zersetzungsp. der Säure 158-161°C
Sarcosin-äthylester	N-(1-Adamantyl)-N'-(carbäthoxy-methyl)-N'-methylharnstoff, Schmelzpunkt 93-95°C
4-Aminobuttersäure-äthylester	N-(1-Adamantyl)-N'-(3-carbäthoxy-propyl)-harnstoff, Schmelzpunkt 125-128°C, Zersetzungspunkt der Säure 163-165°C

Beispiel 11

Zu einer auf 40°C erhitzten Lösung von 6,2 g (0,0411 Mol) 1-Aminoadamantan in 75 ml absolutem Dioxan wird unter Röhren tropfenweise innerhalb von 10 Minuten eine Lösung von 5,3 g (0,0411 Mol) Carbäthoxymethylisocyanat (Beilstein 4, 365) in 25 ml absolutem Dioxan gegeben. Die Reaktionstemperatur steigt auf 50°C. Das Reaktionsgemisch wird ohne Erhitzen weitere 2 Stunden gerührt und dann 24 Stunden bei Raumtemperatur stehengelassen. Die Kristallmasse wird dann abgenutscht, mit Dioxan gewaschen und unter verminderter Druck getrocknet. Nach Umkristallisation aus 16 ml Dioxan werden 7,9 g N-(1-Adamantyl)-N'-(carbäthoxymethyl)-harnstoff vom Schmelzpunkt 154-156°C erhalten.

Beispiel 12

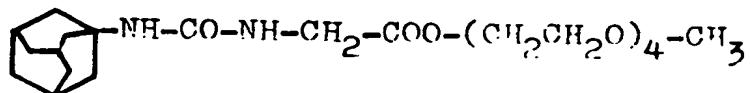
Zu einer Lösung von 27,8 g (0,232 Mol) Isocyanatacetylchlorid (J.Org.Chem., 30, 1158 (1965)) in 120 ml absolutem Äther wird tropfenweise unter Röhren innerhalb einer Stunde

eine Lösung von 28,0 g (0,232 Mol) Diäthylenglykolmonomethyläther in 80 ml absolutem Äther gegeben. Die Reaktionstemperatur wird bei 20 bis 22°C gehalten. Die Lösung wird weitere 3 Stunden gerührt, worauf der Äther abdestilliert und der Rückstand unter hohem Vakuum fraktioniert wird. Bei einem Siedepunkt von 121 bis 122°C/0,01 mm werden 28 g 3,6-Dioxa-heptyl-isocyanataacetat erhalten (Formel: OCN-CH₂-COOCH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-OCH₃).

Eine Lösung von 17,85 g (0,118 Mol) 1-Aminoadamantan, das bei 40°C in 210 ml absolutem Dioxan gelöst worden ist, wird tropfenweise innerhalb von 90 Minuten zu einer Lösung von 24 g 3,6-Dioxa-heptyl-isocyanataacetat in 100 ml absolutem Dioxan gegeben. Die Reaktionstemperatur wird bei 18 bis 22°C gehalten. Die Reaktionslösung wird weitere 6 Stunden gerührt und dann 24 Stunden stehengelassen. Nach Entfernung des Lösungsmittels durch Destillation unter verminderter Druck wird ein gelbes Öl erhalten, das nach Abkühlung auf Raumtemperatur erstarrt. Der feste Rückstand wird in 117 ml siedendem Toluol gelöst und mit Aktivkohle filtriert. Zum heißen Filtrat werden 320 ml Cyclohexan gegeben. Das Gemisch wird gekühlt und die Fällung abgezentrifugiert. Nach dem Trocknen unter verminderter Druck werden 38 g N-(1-Adamantyl)-N'-(3,6-dioxa-heptoxy carbonylmethyl)-harnstoff vom Schmelzpunkt 82 bis 84°C erhalten.

Beispiel 13

A. Der in Beispiel 12 beschriebene Versuch wird mit einer äquivalenten Menge des entsprechenden Glykoläthers wiederholt, wobei 3,6,9,12-Tetraoxa-tridecanyl-isocyanataacetat (Siedepunkt 148-153°C/0,005 mm) erhalten wird, das dann mit 1-Aminoadamantan umgesetzt wird, wobei als Endprodukt N-(1-Adamantyl)-N'-(3,6,9,12-tetraoxa-tridecanyloxy-carbonylmethyl)-harnstoff vom Schmelzpunkt 48-50°C erhalten wird. Strukturformel:



B. In der gleichen Weise wird bei Verwendung einer äquivalenten Menge 2-Dimethylaminoäthanol als Ausgangsmaterial bei dem in Beispiel 12 beschriebenen Versuch das entsprechende 2-Dimethylaminoäthyl-isocyanatacetathydrochlorid (Zersetzungspunkt 55-59°C) erhalten, das dann mit 1-Amino-adamantan umgesetzt wird, wobei als Endprodukt N-(1-Adamantyl)-N'-2-dimethylaminoäthoxycarbonyl-methyl)-harnstoff vom Schmelzpunkt 101-102°C erhalten wird.

Beispiel 14

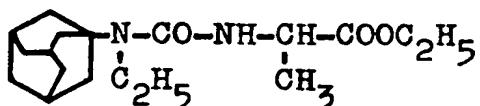
A. Zu einer Lösung von 2,58 g (0,02 Mol) Carbäthoxymethyl-isocyanat in 16 ml absolutem Cyclohexan wird tropfenweise unter Röhren innerhalb von 30 Minuten eine Lösung von 3,3g (0,02 Mol) 1-(Methylamino)-adamantan in 28 ml absolutem Cyclohexan gegeben. Die Temperatur des Reaktionsgemisches wird auf 32°C erhöht. Das Gemisch wird am Rückfluß erhitzt und wieder auf Raumtemperatur gekühlt. Die erhaltene weiße Kristallmasse wird abgenutscht. Nach Umkristallisation aus 20 ml Cyclohexan werden 4,6 g N-(1-Adamantyl)-N-methyl-N'-(carbäthoxymethyl)-harnstoff vom Schmelzpunkt 106-107°C erhalten. Die entsprechende Säure hat einen Zersetzungspunkt von 130°C.

B. Durch Umsetzung äquivalenter Mengen von Carbäthoxy-methyl-isocyanat mit 1-(Äthylamino)-adamantan in der in Abschnitt A beschriebenen Weise wird N-(1-Adamantyl)-N-äthyl-N'-(carbäthoxy-methyl)-harnstoff vom Schmelzpunkt 76-78°C erhalten. Die entsprechende Säure hat einen Zersetzungspunkt von 155°C.

Beispiel 15

A. Zu einer Lösung von 7,15 g (0,05 Mol) Carbonyl-alanin-äthylester (hergestellt gemäß Annalen der Chemie, 575, 217) in 35 ml absolutem Cyclohexan wird bei Raumtemperatur unter Röhren innerhalb von 15 Minuten eine Lösung von 8,9 g (0,05 Mol) 1-(Äthylamino)-adamantan in 30 ml absolutem Cyclohexan gegeben. Nach 3-stündigem Röhren wird die trübe Lösung filtriert und dann unter verminderter Druck bei einer Badtemperatur von 50°C eingeengt. Nach Umkristallisa-

tion des Rückstandes aus 35 ml Ligroin 60-90°C werden 13,0 g N-(1-Adamantyl)-N-äthyl-N'- α -(äthoxycarbonyl)-äthyl β -harnstoff der folgenden Strukturformel erhalten:



Dieser Ester hat einen Schmelzpunkt von 76 bis 78°C. Die entsprechende Säure (hergestellt durch Verseifung des Esters) hat einen Zersetzungspunkt von 103°C.

B. Auf die in Abschnitt A beschriebene Weise wird N-(1-Adamantyl)-N-methyl-N'- α -(äthoxycarbonyl)-äthyl β -harnstoff durch Umsetzung von 1-(Methylamino)-adamantan mit dem Carbonyl-alanin-äthylester erhalten. Dieses Produkt hat einen Schmelzpunkt von 103 bis 105°C. Die entsprechende Säure (hergestellt durch Verseifung des Esters) hat einen Zersetzungspunkt von 114°C.

Beispiel 16

Zu einer Lösung von 4 g (0,04 Mol) Phosgen in 25 ml absolutem Toluol wird tropfenweise unter Rühren bei Raumtemperatur eine Lösung von 6 g (0,0335 Mol) 1-(Äthylamino)-adamantan in 15 ml Toluol gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 2 Stunden gerührt und dann weitere 10 Stunden stehengelassen. Die aus 1-(Äthylamino)-adamantanhydrochlorid bestehende weiße Fällung wird abfiltriert und die klare Lösung unter verminderter Druck zur Trockene eingedampft. Nach Zusatz von 50 ml absolutem Äther zum Rückstand wird die trübe Lösung filtriert und erneut zur Trockene eingedampft, wobei 3,3 g N-(1-Adamantyl)-N-äthyl-carbamylchlorid vom Schmelzpunkt 96-101°C erhalten werden.

Auf die vorstehend beschriebene Weise, jedoch unter Verwendung einer äquivalenten Menge 1-(Methylamino)-adamantan an Stelle von 1-(Äthylamino)-adamantan wird N-(1-Adamantyl)-N-methyl-carbamylchlorid vom Schmelzpunkt 102-105°C erhalten.

Zu einer Lösung von 3,15 g (0,013 Mol) N-(1-Adamantyl)-N-

äthyl-carbamylchlorid in 10 ml absolutem Toluol wird tropfenweise innerhalb von 30 Minuten unter Rühren bei Raumtemperatur eine Lösung von 3,8 g (0,0325 Mol) Sarcosinäthylester in 50 ml absolutem Toluol gegeben. Das Reaktionsgemisch wird auf 45°C erhitzt und 4 Stunden bei dieser Temperatur gehalten. Nach Abkühlung wird das ausgefällte Sarcosinäthylesterhydrochlorid abfiltriert und das klare Filtrat unter verminderter Druck eingeengt. Das als Rückstand verbleibende Öl erstarrt bei Abkühlung. Die erhaltene Kristallmasse wird in 2 ml Ligroin 30-45°C suspendiert, abgenutscht und aus 10 ml Ligroin 30-45°C umkristallisiert. Nach Trocknung unter verminderter Druck werden 2 g N-(1-Adamantyl)-N-äthyl-N'-(carbäthoxymethyl)-N'-methyl-harnstoff vom Schmelzpunkt 60 bis 62°C erhalten. Durch Verseifung dieses Esters wird die entsprechende freie Säure vom Schmelzpunkt 120-121°C erhalten.

Beispiel 17

A. Durch Umsetzung von N-(1-Adamantyl)-N-äthyl-carbamylchlorid mit Glycinäthylester auf die in Beispiel 16 beschriebene Weise wird N-(1-Adamantyl)-N-äthyl-N'-(carbäthoxymethyl)-harnstoff erhalten.

B. Durch Umsetzung von N-(1-(Adamantyl)-N-methylcarbamylchlorid mit Sarcosinäthylester auf die in Beispiel 16 beschriebene Weise wird N-(1-Adamantyl)-N-methyl-N'-(carbäthoxymethyl)-N'-methylharnstoff vom Schmelzpunkt 38-40°C erhalten. Die durch Verseifung dieses Esters hergestellte entsprechende Säure schmilzt bei 121-123°C.

Beispiel 18

Zu einer Lösung von 15 g (0,151 Mol) Phosgen in 70 ml absolutem Toluol wird tropfenweise unter Rühren bei 20°C eine Lösung von 14,6 g (0,125 Mol) Sarcosinäthylester in 30 ml absolutem Toluol gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 4 Stunden gewirkt. Während dieser Zeit verschwindet die weiße Fällung. Die Lösung wird unter verminderter Druck auf das halbe Volumen eingeengt und abgekühlt. Das aus-

fällte Sarcosinäthylesterhydrochlorid wird abfiltriert. Das klare Filtrat wird unter verminderter Druck vollständig eingedampft und der Rückstand unter Vakuum fraktionsiert. Eine Hauptfraktion von 12,9 g wird bei 124-129°C/12 mm erhalten und einer zweiten Fraktionierung unterworfen, wobei 10,1 g einer farblosen Flüssigkeit vom Siedepunkt 125-128°C/12 mm erhalten werden, die als N-(Carbäthoxymethyl)-N-methyl-carbamylchlorid identifiziert wird.

Zu einer Lösung von 8,76 g (0,058 Mol) 1-Aminoadamantan in 35 ml absolutem Toluol wird unter Rühren innerhalb von 20 Minuten eine Lösung von 4,31 g (0,023 Mol) N-(Carbäthoxymethyl)-N-methylcarbamylchlorid in 15 ml absolutem Toluol gegeben. Die Temperatur wird während des Zusatzes bei 20°C gehalten. Nach weiterem 3-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wird das ausgefällte 1-Aminoadamantanhochchlorid abfiltriert. Das überschüssige 1-Aminoadamantan in der Toluollösung wird durch mehrmalige Extraktion mit je 40 ml 1n-Essigsäure entfernt. Nach Trocknung über Natriumsulfat wird die Lösung unter verminderter Druck eingeengt. Der bei Abkühlung erstarrende Rückstand wird aus 7 ml Cyclohexan umkristallisiert, wobei 3,8 g N-(1-Adamantyl)-N'-(carbäthoxymethyl)-N'-methylharnstoff vom Schmelzpunkt 93-94°C erhalten wird.

Beispiel 19

A. In 25 g 1-Dodecylalkohol, der auf 30°C erwärmt ist, werden 3,5 g Salzsäure eingeführt. Zum Gemisch werden 1,4 g (0,0052 Mol) N-(1-Adamantyl)-N'-(carboxyäthyl)-harnstoff gegeben. Das Gemisch wird 3 Stunden gerührt und 48 Stunden stehengelassen. Der überschüssige Alkohol wird unter hohem Vakuum abdestilliert. Der Rückstand kristallisiert aus 70 ml Ligroin 40-60°C, wobei 1,7 g N-(1-Adamantyl)-N'-(dodecyloxycarbonyläthyl)-harnstoff vom Schmelzpunkt 72-74°C erhalten werden.

B. In der gleichen Weise werden die folgenden Verbindungen durch Voresterung der entsprechenden Harnstoffverbindung mit einem entsprechend n Alkohol hergestellt:

N-(1-Adamantyl)-N'-(carbomethoxy-methyl)-harnstoff,
Schmelzpunkt 196-198°C,

N-(1-Adamantyl)-N'-(carbäthoxy-methyl)-harnstoff,
Schmelzpunkt 154-156°C,

N-(1-Adamantyl)-N'-(carboisopropoxy-methyl)-harnstoff,
Schmelzpunkt 150-152°C,

N-(1-Adamantyl)-N'-(carbopentoxy-methyl)-harnstoff,
Schmelzpunkt 123-125°C,

N-(1-Adamantyl)-N'-(~~5~~-carbäthoxy-pentyl(-1)⁷-harnstoff,
Schmelzpunkt 77-79°C,

N-(1-Adamantyl)-N'-(~~10~~-carbäthoxy-decyl(-1)⁷-harnstoff,
Schmelzpunkt 86,5-88,5°C.

Beispiel 20

28 g (0,111 Mol) N-(1-Adamantyl)-N'-(carboxymethyl)-harnstoff werden in kleinen Portionen unter Rühren zu 110 g (0,926 Mol) Thionylchlorid gegeben. Nach erfolgtem Zusatz wird das Reaktionsgemisch langsam innerhalb 1 Stunde auf 40°C erwärmt und 1 Stunde bei dieser Temperatur gehalten. Nach dieser Zeit hat die Entwicklung von Salzsäure und Schwefeldioxyd aufgehört. Das überschüssige Thionylchlorid wird unter verminderterem Druck abdestilliert. Zur Entfernung von etwaigem restlichem Thionylchlorid werden 60 ml Toluol zugesetzt und erneut abdestilliert. Die verbleibende Kristallmasse wird in 80 ml absolutem Benzol suspendiert und abgenutscht. Nach der Trocknung werden 29,3 g N-(1-Adamantyl)-N'-(chlorcarbonyl-methyl)-harnstoff erhalten, der einen Zersetzungspunkt von 169 bis 173°C hat.

In der gleichen Weise wird N-(1-Adamantyl)-N'-(α -chlor-carbonyl-äthyl)-harnstoff, der einen Zersetzungspunkt von 109 bis 111°C hat, durch Umsetzung von N-(1-Adamantyl)-N'-(α -carboxyäthyl)-harnstoff mit Thionylchlorid erhalten.

Zu 4,45 g (0,05 Mol) 2-Dimethylaminoäthanol werden unter Röhren 2,71 g (0,01 Mol) N-(1-Adamantyl)-N'-(chlorcarbonyl-

methyl)-harnstoff gegeben. Das Gemisch wird 4 Stunden bei einer Badtemperatur von 50°C gerührt und dann gekühlt und mit 50 ml Wasser verdünnt. Die Fällung wird abgenutscht, mit Wasser gewaschen und unter verminderem Druck getrocknet. Nach Umkristallisation aus 30 ml Diisopropyläther werden ^{1,8 g} N-(1-Adamantyl)-N'-(dimethylaminoäthoxy-carbonyl-methyl)-harnstoff vom Schmelzpunkt 101-102°C erhalten.

In der gleichen Weise werden die folgenden Produkte durch Umsetzung der entsprechenden Chlorcarbonylharnstoffe mit den entsprechenden Alkoholen hergestellt:

N-(1-Adamantyl)-N'- CH_2 (-dimethylaminoäthoxy-carbonyl)-äthyl-harnstoff, Schmelzpunkt 131-133°C,
 N-(1-Adamantyl)-N'- CH_2 (1-methyl-piperidyloxy(-4))-carbonyl-methyl-harnstoff, Schmelzpunkt 121-125°C,
 N-(1-Adamantyl)-N'- CH_2 (α -(3,6,9,12-tetraoxatridecanyloxy-carbonyl)-äthyl-harnstoff, Schmelzpunkt 52-54°C.

Beispiel 21

0,05 g Natriummetall werden in 50 ml 2-Dimethylaminoäthan gelöst. Zur Lösung werden unter Röhren 5 g (0,0188 Mol) N-(1-Adamantyl)-N'-(carbomethoxy-methyl)-harnstoff gegeben. Das Gemisch wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, worauf das überschüssige 2-Dimethylaminoäthan unter verminderem Druck abdestilliert wird. Das als Rückstand verbleibende gelbe Öl wird mit 50 ml Ligroin 30-45°C verdünnt, worauf Kristallisation stattfindet. Die Fällung wird abgenutscht und aus Diisopropyläther umkristallisiert, wobei 2,5 g N-(1-Adamantyl)-N'-dimethylaminoäthoxy-carbonyl-methyl)-harnstoff vom Schmelzpunkt 101-102°C erhalten werden. Das entsprechende Hydrochlorid wird durch Behandlung dieses Produkts mit gasförmiger Salzsäure in Äther erhalten. Es hat einen Zersetzungspunkt von 150-154°C.

Beispiel 22

In 50 ml Benzylalkohol wird 1 g gasförmige Salzsäure gelöst. Zur Lösung werden 2,66 g (0,01 Mol) N-(1-Adamantyl)-N'-(carbomethoxy-methyl)-harnstoff gegeben. Das Gemisch

wird 2 Tage stehengelassen, worauf der überschüssige Benzylalkohol unter verminderter Druck bei einer Badtemperatur von maximal 100°C abdestilliert wird. Der Rückstand wird mit 10 ml Toluol verdünnt und 5 Stunden stehengelassen. Die Fällung wird abgenutscht und aus 6 ml Toluol umkristallisiert. Nach der Trocknung unter verminderter Druck werden 2,42 g N-(1-Adamantyl)-N'-(carbobenzylmethoxy-methyl)-harnstoff vom Schmelzpunkt 152-154°C erhalten.

einer
Bei / Wiederholung des vorstehend beschriebenen Versuchs mit einer äquivalenten Menge n-Propylalkohol an Stelle von Benzylalkohol wird N-(1-Adamantyl)-N'-(carbopropoxy-methyl)-harnstoff vom Schmelzpunkt 133-135°C erhalten. Mit einer äquivalenten Menge 1-Dodecylalkohol wird N-(1-Adamantyl)-N'-(carbododecyloxy-methyl)-harnstoff vom Schmelzpunkt 86-88°C erhalten.

In der gleichen Weise wird N-(1-Adamantyl)-N'-(isopentoxy-carbonyl-äthyl)-harnstoff durch Umsetzung von N-(1-Adamantyl)-N'-(carbäthoxy-äthyl)-harnstoff mit Isopentyl-alkohol hergestellt. Schmelzpunkt 100-102°C.

Beispiel 23

Zu einer Lösung von 5,04 g (0,02 Mol) N-(1-Adamantyl)-N'-(carboxymethyl)-harnstoff in 35 ml Isopropylalkohol wird eine Lösung von 2,46 g (0,0203 Mol) 3-Dimethylamino-n-propylchlorid in 5 ml Isopropylalkohol gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 10 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach dieser Zeit wird das Lösungsmittel abdestilliert, wobei zum Schluß unter verminderter Druck gearbeitet wird. Der Rückstand wird durch Zusatz von 100 ml Chloroform, 100 ml Wasser und 2 g Natriumcarbonat gelöst. Die Chloroformschicht wird abgetrennt, mit 50 ml Wasser extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Die Lösung wird dann eingeeengt und der Rückstand mit 50 ml Ligroin 30-45°C verdünnt. Nach mehrstündigem Stehen wird die Fällung abgenutscht und aus 600 ml Ligroin 60-90°C umkristallisiert. Nach Trocknung unter verminderter Druck werden 1,7 g N-(1-Adamantyl)-

N'-(dimethylaminopropoxy-carbonyl-methyl)-harnstoff vom Schmelzpunkt 113-115°C erhalten.

In der gleichen Weise wird N-(1-Adamantyl)-N'-/10-(dimethylaminopropoxy-carbonyl)-decyl(-1)7-harnstoff vom Schmelzpunkt 87-89°C durch Umsetzung von N-(1-Adamantyl)-N'-/10-carboxy-decyl(-1)7-harnstoff mit 3-Dimethylamino-n-propylchlorid hergestellt.

Beispiel 24

Zu einer Lösung von 4,5 g (0,039 Mol) Carbäthoxyisocyanat (J.Org.Chem., 30, 4306 (1965)) in 20 ml absolutem Dioxan wird tropfenweise bei 20°C unter Röhren eine Lösung von 5,9 g (0,039 Mol) 1-Aminoadamantan in 65 ml absolutem Dioxan gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann abgenutscht. Das Filtrat wird unter verminderter Druck eingeengt. Der Rückstand wird aus 15 ml absolutem Äthanol umkristallisiert. Hierbei werden 5,8 g N-(1-Adamantyl)-N'-carbäthoxy-harnstoff vom Schmelzpunkt 142-144°C erhalten.

Beispiel 25

Nach dem in Beispiel 8 beschriebenen Verfahren werden mit einer äquivalenten Menge des entsprechenden Aminosäureesters die nachstehend genannten Produkte erhalten. Die freien Säuren werden in den angegebenen Fällen durch übliche Verseifung des entsprechenden Esters beispielsweise auf die in Beispiel 7 beschriebene Weise erhalten.

Aminosäureester

n-Propylaminoessigsäure-äthylester

Isopropylaminoessigsäure-äthylester

s k.-Butylaminoessigsäure-äthylester

Produkt

N-(1-Adamantyl)-N'-(carbäthoxymethyl)-N'-propylharnstoff, Schmelzp. 66-68°C; Zersetzungsp.d.Säure 151°C

N-(1-Adamantyl)-N'-(carbäthoxymethyl)-N'-isopropylharnstoff, Schmelzp. 95-96°C; Zersetzungsp.d.Säure 112°C

N-(1-Adamantyl)-N'-(carbäthoxymethyl)-N'-butylharnstoff, Schmelzp. 80-81°C; Zersetzungsp.d.Säure 112-113°C

n-Butylaminoessigsäure-
äthylester

N-(1-Adamantyl)-N'-(carbäthoxy-
methyl)-N'-n-butyl-harnstoff,
Schmelzpunkt 81-82 °C;
Zersetzungsp.d.Säure 121-122°C

n-Pentylaminoessigsäure-
äthylester
Siedepunkt 93-95°C/11 mm

N-(1-Adamantyl)-N'-(carbäthoxy-
methyl)-N'-pentyl-harnstoff,
Schmelzpunkt 64-66 °C,
Zersetzungsp.d.Säure 79-82°C

n-Octylaminoessigsäure-
äthylester,
Siedepunkt 89-90°C/0,15 mm

N-(1-Adamantyl)-N'-(carbäthoxy-
methyl)-N'-octyl-harnstoff,
Siedepunkt 126-130°C/0,06 mm
(Öl)

Beispiel 26

Auf die in Beispiel 14-A beschriebene Weise, jedoch unter Verwendung äquivalenter Mengen Carbäthoxymethylisocyanat und des entsprechenden Alkylaminoadamants werden die nachstehend genannten Produkte hergestellt. Die freien Säuren werden in den angegebenen Fällen durch übliche Verseifung des entsprechenden Esters erhalten.

Alkylaminoadamantan

1-(n-Propylamino)-adamantan, Siedep. 130-132°C/11 mm

Produkt

N-(1-Adamantyl)-N-propyl-N'
(carbäthoxymethyl)-harnstoff,
Schmelzp. 100-103 °C;
Zersetzungsp.d.Säure 92°C

1-(Isopropylamino)-
adamantan, Siedepunkt
115-118°C/11 mm

N-(1-Adamantyl)-N-isopropyl-
N'-(carbäthoxymethyl)-harnstoff
Schmelzpunkt 79-80°C

1-(sek.-Butylamino)-
adamantan, Siedepunkt
131-134°C/11 mm

N-(1-Adamantyl)-N-sek.-butyl-
N'-(carbäthoxymethyl)-harn-
stoff, Schmelzp. 84-85°C

1-(n-Butylamino)-adamantan,
Siedepunkt 140-146°C/11 mm

N-(1-Adamantyl)-N-butyl-N'
(carbäthoxymethyl)-harnstoff,
Schmelzp. 94-95°C;
Zersetzungsp.d.Säure 89-90°C.

1-(n-Octylamino)-adamantan,
Siedepunkt 130-131°C/0,06mm

N-(1-Adamantyl)-N-octyl-N'
(carbäthoxymethyl)-harnstoff,
Schmelzpunkt 65-66°C

1-(n-Dodecylamino)-adamantan,
Siedepunkt 152-154°C/
0,035 mm

N-(1-Adamantyl)-N-dodecyl-
N'-(carbäthoxymethyl)-harn-
stoff, Schmelzp. 62-63°C

Beispiel 27

A. Durch Umsetzung von N-(1-Adamantyl)-N-methyl-carbamylchlorid mit n-Propylaminoessigsäureäthylester bzw. sek-Butylaminoessigsäureäthylester auf die in Beispiel 16 beschriebene Weise werden die folgenden Produkte erhalten:

N-(1-Adamantyl)-N-äthyl-N'-(carbäthoxymethyl)-N'-propyl-harnstoff (Öl, Siedepunkt 169°C/0,08 mm),
N-(1-Adamantyl)-N-äthyl-N'-(carbäthoxymethyl)-N'-(sek.-butyl)-harnstoff (Öl, Siedepunkt 169-170°C/0,1 mm).

B. Durch Umsetzung von N-(1-Adamantyl)-N-(n-propyl)-carbamylchlorid mit n-Pentylaminoessigsäureäthylester bzw. n-Octylaminoessigsäureäthylester auf die in Beispiel 16 beschriebene Weise werden die folgenden Produkte hergestellt:

N-(1-Adamantyl)-N-(n-propyl)-N'-(carbäthoxymethyl)-N'-(n-pentyl)-harnstoff (Öl, Siedepunkt 180-181°C/0,04 mm),
N-(1-Adamantyl)-N-(n-propyl)-N'-(carbäthoxymethyl)-N'-(n-octyl)-harnstoff (Öl, Siedepunkt 204-207°C/0,04 mm).

C. Durch Umsetzung von N-(1-Adamantyl)-N-(n-octyl)carbamylchlorid mit Sarcosinäthylester auf die in Beispiel 16 beschriebene Weise wird N-(1-Adamantyl)-N-(n-octyl)-N'-(carbäthoxymethyl)-N'-methylharnstoff (Öl, Siedepunkt 194-195°C/0,07 mm) erhalten.

Beispiel 28

Auf die in Beispiel 18 (Abs.2) beschriebene Weise, jedoch unter Verwendung äquivalenter Mengen N-(Carbäthoxymethyl)-N-methyl-carbamylchlorid und jeweils 1-n-Propylaminoadamantan und 1-n-Butylaminoadamantan werden die folgenden Produkte hergestellt:

N-(1-Adamantyl)-N-(n-propyl)-N'-(carbäthoxymethyl)-N'-methyl-harnstoff (Öl, Siedep. 161-163°C/0,1 mm),
N-(1-Adamantyl)-N-(n-butyl)-N'-(carbäthoxymethyl)-N'-methyl-harnstoff (Öl, Siedep. 171-172°C/0,06 mm).

Beispiel 29

A. Zu 71,3 g (0,563 Mol) Natriumhydrogensulfit, das in 135 ml Wasser gelöst ist, werden innerhalb von 30 Minuten bei 20 bis 40°C 56,3 g (0,75 Mol) einer 40%igen Formaldehydlösung gegeben. Zum Gemisch werden innerhalb von 30 Minuten bei 50 bis 60°C 65,5 g (0,75 Mol) Pentyamin gegeben. Das Reaktionsgemisch wird / weitere halbe Stunde bei 55 bis 60°C gerührt, worauf ohne Erhitzen innerhalb von 30 Minuten eine Lösung von 54 g (1,09 Mol) Natriumcyanid in 300 ml Wasser zugesetzt wird. Das Reaktionsgemisch wird dann auf 70°C erhitzt und bei dieser Temperatur 1 Stunde gerührt. Die obere (organische) Schicht wird abgetrennt und die Wasserschicht zweimal mit je 50 ml Äther extrahiert. Die organischen Teile werden vereinigt, mit Natriumcarbonat getrocknet und destilliert. Nach Entfernung des Äthers werden 38 g Pentylaminoacetonitril vom Siedepunkt 93-94°C/14 mm erhalten.

B. Zu 25,3 g (0,2 Mol) des oben genannten Pentylaminoacetonitrils werden 100 ml konzentrierte Salzsäure gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 3 Stunden bei 80 bis 90°C gerührt. Nach 12-stündigem Stehen bei Raumtemperatur wird das weiße Fällungsprodukt abgenutscht und unter verminderterem Druck getrocknet. Hierbei werden 37,5 g Pentylaminoessigsäurehydrochlorid vom Schmelzpunkt 208-212°C erhalten.

C. Zu 200 ml absolutem Äthylalkohol werden 37,5 g (0,206 Mol) Pentylaminoessigsäurehydrochlorid gegeben. In das Reaktionsgemisch werden unter Rühren innerhalb 1 Stunde 51 g gasförmige Salzsäure eingeführt, während gekühlt wird. Nach 2-stündigem Rühren bei 70°C wird der Äthylalkohol unter verminderterem Druck bei einer Badtemperatur von 50°C entfernt, der Rückstand mit 100 ml gesättigter Kaliumcarbonatlösung behandelt und der Ester dreimal mit je 100 ml Äther extrahiert. Die Ätherschichten werden vereinigt. Der Äther wird abdestilliert und der Rückstand fraktioniert. Hierbei werden 17,3 g Pentylaminoessigsäure-

äthylester vom Siedepunkt 93-95°C/11 mm Hg erhalten.

Beispiel 30

Auf die in Beispiel 29 beschriebene Weise, wobei jedoch zu Beginn eine äquivalente Menge eines entsprechenden Alkylamins ($R_2\text{-NH}_2$, worin R_2 mehr als 5 C-Atome enthält) an Stelle des Pentylamins verwendet wird, werden die beim Verfahren A zu verwendenden entsprechenden Alkylaminoessigsäureäthylester erhalten. Beispielsweise wird als Endprodukt Octylaminoessigsäureäthylester vom Siedepunkt 89-90°C/0,15 mm erhalten, wenn zu Beginn n-Octylamin verwendet wird.

Beispiel 31

17,2 g (0,08 Mol) 1-Bromadamantan werden mit 14,48 g (0,084 Mol) Di-sek.-butylisocyanat gewischt. Die beiden Substanzen werden fein gemahlen und in einen 100 ml-Glaskolben gegeben, der mit einem Fraktionieraufsetz versehen ist. Das Gemisch wird innerhalb 1 Stunde auf 245°C erhitzt, wobei 8 g einer Flüssigkeit abdestillieren. Diese Flüssigkeit wird als sek.-Butylisocyanat identifiziert. Zum Rückstand werden nach Abkühlung 200 ml Wasser und 10 ml konzentrierte Salzsäure gegeben. Das Gemisch wird 2 Stunden gerührt und mit Aktivkohle filtriert. Das klare Filtrat wird mit 30 ml konzentrierter Natriumhydroxydlösung alkalisch gemacht. Das ausgefällte Öl wird mit 100 ml Ether abgetrennt und die Wasserschicht dreimal mit je 50 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten werden über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Durch Fraktionierung des Rückstandes wird als Produkt 1-(sek.-Butylamino)-adamantan vom Siedepunkt 131-134°C/11 mm erhalten (etwa 6,7 g).

Beispiel 32

A. Zu 200 g (1,32 Mol) 1-Aminoadamantan in 600 ml Toluol werden innerhalb von 45 Minuten bei 40-45°C 100 g (0,615 Mol) Octanoylchlorid in 50 ml Toluol gegeben. Das Reaktionsgemisch wird weitere 2 Stunden bei der gleichen Temperatur gerührt, dann auf 90 bis 95°C erhitzt und weitere 2 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Nach der Abkühlung wird das

ausgefüllte 1-Aminoadamantanhydrochlorid abfiltriert. Das Filtrat wird mit 100 ml 2n-Salzsäure extrahiert, um noch vorhandenes 1-Aminoadamantan zu entfernen. Die Toluol-schicht wird unter verminderter Druck bis zu einer Temperatur von 80°C eingeengt. Der kristalline Rückstand wird aus 250 ml Ligroin 60-90°C umkristallisiert. Hierbei werden 155,7 g 1-Octenoylaminoadamantan vom Schmelzpunkt 67-69°C erhalten.

B. Zu einer Suspension von 42,5 g (1,118 Mol) Lithium-aluminiumhydrid in 300 ml Diäthylenglycoldimethyläther werden bei Raumtemperatur 155 g (0,56 Mol) 1-Octenoylaminoadamantan gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 6 Stunden bei 70-80°C und dann 2 Stunden bei 105-110°C gerührt. Nach der Abkühlung wird das Reaktionsgemisch mit 300 ml Dioxan verdünnt. Ein Gemisch von 300 ml Dioxan und 90 ml Wasser wird dann tropfenweise unter Kühlung mit einem Eisbad so zugesetzt, daß die Temperatur 40°C nicht überschreitet. Die schwierig zu rührnde Reaktionsmasse wird mit 42 ml konzentrierter Natriumhydroxydlösung und 150 g Kaliumcarbonat behandelt, 30 Minuten gerührt und dann filtriert. Der Filterkuchen wird mit 100 ml Dioxan gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden mit Kaliumcarbonat getrocknet und unter verminderter Druck eingeengt. Durch Fraktionierung des Rückstandes werden 114 g 1-(Octylemino)-adamantan vom Siedepunkt 130-131°C/0,06 mm als Produkt erhalten.

Beispiel 33

Zur Herstellung des beim Verfahren B zu verwendenden Alkylaminoadamantans, in dem R₁ mehr als 5 C-Atome enthält, kann das in Beispiel 32 beschriebene Verfahren angewandt werden, wobei zu Beginn eine äquivalente Menge eines entsprechenden Alkanoylchlorids verwendet wird.

Beispiel 34

Das bei d m in Beispiel 27 beschriebenen Versuch verwendete N-(1-Adamantyl)-N-propylcarbamylchlorid (Schmelzpunkt 60-62°C) und das bei dem in Beispiel 27-C beschriebenen Versuch verwendete N-(1-Adamantyl)-N-octyl-carbamylchlorid

2052256

- 26 -

können auf die in Beispiel 16 beschriebene Weise hergestellt werden, wobei jedoch eine äquivalente Menge N-Propylaminoadamantan bzw. n-Octylaminoadamantan zu Beginn verwendet wird.

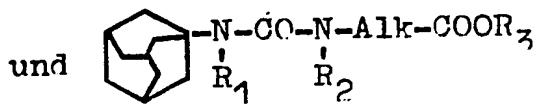
109819 / 2069

Patentansprüche

1. N-(1-Adamantyl)-harnstoffe der Formel



I



II

woin R₁ und R₂ jeweils für Wasserstoffatome oder Alkylreste mit 1 bis 12 C-Atomen stehen, Alk ein Alkylenrest mit 1 bis 10 C-Atomen ist und R₃ für ein Wasserstoffatom, einen Alkylrest mit 1 bis 12 C-Atomen, einen Di(niedrigalkyl)-amino-niedrigalkylrest, Benzylrest, 4-(N-Methyl)-piperidylrest oder einen Alkoxyalkylrest der Formel -R'--(O-R'')_n-O-R''' steht, in der R', R'' und R''' jeweils für einen Methylrest oder Ethylrest stehen und n eine ganze Zahl von 0 bis 3 ist, mit der Maßgabe, daß in Fällen, in denen einer der Reste R₁ oder R₂ ein Alkylrest mit mehr als 5 C-Atomen ist, der andere Rest ein Wasserstoffatom oder ein niedriger Alkylrest, Alk ein Methylenrest und R₃ ein niedriger Alkylrest ist, und die therapeutisch aktiven, ein basisches Stickstoffatom enthaltenden Säureadditionssalze dieser N-(1-Adamantyl)-harnstoffe.

2. N-(1-Adamantyl)-N'-(äthoxycarbonylmethyl)-N'-methyl-harnstoff.

3. N-(1-Adamantyl)-N-methyl-N'-(äthoxycarbonyl-methyl)-harnstoff.

4. N-(1-Adamantyl)-N'-(äthoxycarbonylmethyl)-harnstoff.

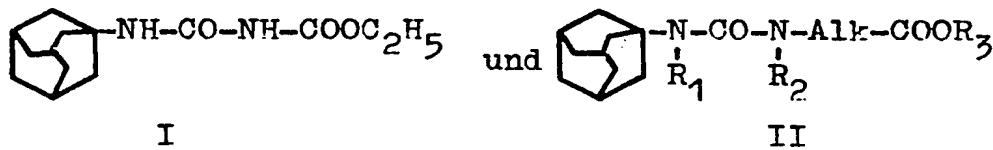
5. N-(1-Adamantyl)-N'-(dodecyloxycarbonylmethyl)-harnstoff.

6. N-(1-Adamantyl)-N'-(3,6,9,12-tetraoxatridecanyloxy-carbonyl-methyl)-harnstoff.

7. N-(1-Adamantyl)-N'-(benzyloxycarbonylmethyl)-harnstoff.

8. N-(1-Adamantyl)-N'-(dimethylaminoäthoxy-carbonylmethyl)-harnstoff.

9. N-(1-Adamantyl)-N'-[-3'-äthoxycarbonylpropyl(-1)7-
harnstoff.
10. N-(1-Adamantyl)-N-methyl-N'-(äthoxycarbonyl-methyl)-N'-
methylharnstoff.
11. N-(1-Adamantyl)-N'-(carboxymethyl)-harnstoff.
12. N-(1-Adamantyl)-N'-(äthoxycarbonyl)-harnstoff.
13. Antivirusmittel, enthaltend eine Verbindung der Formel
I oder II und einen pharmazeutisch unbedenklichen Träger.
14. Verfahren zur Herstellung von N-(1-Adamantyl)-harnstoffen
der Formeln



worin R_1 und R_2 jeweils für Wasserstoffatome oder Alkylreste mit 1 bis 12 C-Atomen stehen, Alk ein Alkylenrest mit 1 bis 10 C-Atomen ist und R_3 für ein Wasserstoffatom, einen Alkylrest mit 1 bis 12 C-Atomen, einen Di-(niedrigalkyl)-amino-niedrigalkylrest, Benzylrest, 4-(N-Methyl)-piperidylrest oder einen Alkoxyalkylrest der Formel $-R'-(O-R'')_n-O-R'''$ steht, in der R' , R'' und R''' jeweils für einen Methylrest oder Äthylrest stehen und n eine ganze Zahl von 0 bis 3 ist, mit der Maßgabe, daß in Fällen, in denen einer der Reste R_1 oder R_2 ein Alkylrest mit mehr als 5 C-Atomen ist, der andere Rest ein Wasserstoffatom oder ein niedriger Alkylrest, Alk ein Methylenrest und R_3 ein niedriger Alkylrest ist, und ihrer ein basisches Stickstoffatom enthaltender therapeutisch aktiver Säureadditionssalze, dadurch gekennzeichnet, daß man

- a) Carbäthoxyisocyanat mit 1-Aminoadamantan in einem wasserfreien organischen Lösungsmittel umgesetzt oder
- A) Verbindungen der Formel mit einer Verbindung der Formel $\text{HNH}_2\text{-Alk-COOR}_3$ in einem geeigneten

Lösungsmittel umsetzt oder

- B) Verbindungen der Formel  mit einer Verbindung der Formel OCN-Alk-COOR₃, in der R₃ kein Wasserstoffatom ist, in einem wasserfreien organischen Lösungsmittel umsetzt, oder
- C) Verbindungen der Formel  mit einer Verbindung der Formel HNR₂-Alk-COOR₃, in der R₃ kein Wasserstoffatom ist, in einem wasserfreien organischen Lösungsmittel umsetzt oder
- D) Verbindungen der Formel  mit einer Verbindung der Formel ClOC-NR₂-Alk-COOR₃, in der R₃ kein Wasserstoffatom ist, in einem wasserfreien organischen Lösungsmittel umsetzt oder in Fällen, in denen R₃ im Endprodukt ein Wasserstoffatom ist, die Ester des Endprodukts nach üblichen Verfahren herstellt oder in Fällen, in denen R₃ im Endprodukt kein Wasserstoffatom ist, die entsprechenden freien Säuren durch übliche Hydrolyse herstellt oder die Endverbindungen, die ein basisches Stickstoffatom enthalten, durch Umsetzung mit entsprechenden Säuren in therapeutisch aktive Säureadditionssalze umwandelt.

15. Verfahren zur Herstellung von N-(1-Adamantyl)-N'-(äthoxycarbonylmethyl)-N'-methyl-harnstoff, dadurch gekennzeichnet, daß man 1-Aminoadamantan mit N-(carbäthoxy-methyl)-N-methyl-carbamylchlorid umsetzt.
16. Verfahren zur Herstellung von N-(1-Adamantyl)-N-methyl-N'-(äthoxycarbonyl-methyl)-harnstoff, dadurch gekennzeichnet, daß man Carbäthoxymethylisocyanat mit 1-(Methylamino)-adamantan umsetzt.
17. Verfahren zur Herstellung von N-(1-Adamantyl)-N'-(äthoxycarbonylmethyl)-harnstoff, dadurch gekennzeichnet, daß man 1-Adamantylisocyanat mit dem Glycinäthylester umsetzt.

18. Verfahren zur Herstellung von N-(1-Adamantyl)-N'-(dodecyloxycarbonylmethyl)-harnstoff, dadurch gekennzeichnet, daß man die entsprechende freie Säure mit 1-Dodecylalkohol verestert.
19. Verfahren zur Herstellung von N-(1-Adamantyl)-N'-(3,6,9,12-tetracxtridecanoxycarbonyl-methyl)-harnstoff, dadurch gekennzeichnet, daß man 3,6,9,12-Tetraoxa-tridecanyl-isocyanatacetat mit 1-Aminoadamentan umsetzt.
20. Verfahren zur Herstellung von N-(1-Adamantyl)-N'-(benzyl-oxy carbonylmethyl)-harnstoff, dadurch gekennzeichnet, daß man Benzylalkohol mit N-(1-Adamantyl)-N'-(carbomethoxy-methyl)-harnstoff umsetzt.
21. Verfahren zur Herstellung von N-(1-Adamantyl)-N'-(dimethylaminoäthoxycarbonylmethyl)-harnstoff, dadurch gekennzeichnet, daß man Dimethylaminoäthylisocyanat-hydrochlorid mit 1-Aminoadamentan umsetzt.
22. Verfahren zur Herstellung von N-(1-Adamantyl)-N'-[3'-äthoxycarbonylpropyl(-1)]-harnstoff, dadurch gekennzeichnet, daß man 1-Adamantylisocyanat mit dem 4-Aminobuttersäureäthylester umsetzt.
23. Verfahren zur Herstellung von N-(1-Adamantyl)-N-methyl-N'-(äthoxycarbonyl-methyl)-N'-methyl-harnstoff, dadurch gekennzeichnet, daß man N-(1-Adamantyl)-N-methyl-carbamylchlorid mit dem Sarcosinäthylester umsetzt.
24. Verfahren zur Herstellung von N-(1-Adamantyl)-N'-(carboxymethyl)-harnstoff, dadurch gekennzeichnet, daß man 1-Adamantylisocyanat mit Aminoessigsäure umsetzt.
25. Verfahren zur Herstellung von N-(1-Adamantyl)-N'-(äthoxycarbonyl)-harnstoff, dadurch gekennzeichnet, daß man Carbäthoxyisocyanat mit 1-Aminoadamentan umsetzt.

